AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT IN ZÜRICH

EIN TUMOR CLAVICULAE

VON SCHILDDRÜSEN-BAU

ENTSTANDEN AUS EINEM EMBRYONAL-VERSPRENGTEN KEIME

Ein Beitrag zur Lehre von der Entstehung der Geschwülste

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der

Doctorwürde

vorgelegt

der

hohen medicinischen Facultät

DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

von JAKOB HALPERIN

von Volketswil

pract. Arzt in

USTER

GENEHMIGT AUF ANTRAG DES HERRN PROF. DR. PAUL ERNST

1907



AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT IN ZÜRICH

EIN TUMOR CLAVICULAE VON SCHILDDRÜSEN-BAU

ENTSTANDEN AUS EINEM EMBRYONAL-VERSPRENGTEN KEIME

Ein Beitrag zur Lehre von der Entstehung der Geschwülste

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der
Doctorwürde
vorgelegt
der
hohen medicinischen Facultät
DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

von JAKOB HALPERIN
von Volketswil
pract. Arzt in
USTER

GENEHMIGT AUF ANTRAG DES HERRN PROF. DR. PAUL ERNST
1907

Am 27. April 1905 sandte Herr Dr. Brunner, Chefarzt der chirurgischen Abteilung des Krankenasyls Neumünster, einen von ihm durch Operation gewonnenen Tumor Claviculae an die Tumorenstation des pathologischen Instituts in Zürich zur Untersuchung. Der Tumor stammt von einem 52jährigen Manne, der ca. 30 Jahre bei der gleichen Herrschaft als Kutscher dient. Die Veranlassung, einen Arzt zu beraten, gab nicht die Geschwulst, sondern ein Unfall: der Mann stieg, von einer Ausfahrt zurückgekehrt, auf einen Sessel, um ein frisches Hemd zu holen und fiel um. Der zugezogene Arzt konstatierte eine Rippeninfraction und als Nebenbefund einen eigrossen Tumor Claviculae, der den Patienten nicht viel genierte, da er schmerzlos und frei den Arm nach allen Richtungen bewegen konnte. Doch meinte der Arzt, der Tumor sollte durch Operation beseitigt werden. Nach vier Wochen, am 14. April 1905, fand sich der Patient im Krankenasyl Neumünster ein. Dr. Leuzinger schilderte mir persönlich den Patienten als etwas beschränkt und indolent. Klinisch konnte man keine Claviculafraktur diagnostizieren. Der Tumor wuchs nach dem Unfall ziemlich rasch, weshalb er ihn als malign hielt und auf raschen Eintritt ins Asyl drängte. Aus der Krankengeschichte, für deren bereitwilligste Ueberlassung nebst Röntgogramm ich Herrn Dr. Brunner auch hierorts meinen besten Dank ausspreche, sei folgendes erwähnt:

Status praesens: Gut genährter, gesund aussehender Mann. Patient hat eine Struma, deren rechte Lappen grösser ist als der linke, sie ist beweglich, nicht hart und ist in der letzten Zeit nicht grösser geworden. — Ueber das äussere Drittel der linken Clavicula ist ein kleinfaust grosser Tumor zu konstatieren; er dehnt sich nach hinten aus und drängt den M. cuccularis nach hinten und oben und steht in keinem Zusammenhange mit andern Knochen der Umgebung. Der Arm wird nicht gehindert in den Bewegungen; Schwellungen und Sensibilitätsstörungen im Arme keine vorhanden. Der Tumor hat neben der Cla-

vicula eine harte Consistenz, mehr nach hinten ist wie eine Knochenspange zu fühlen, unter dem Cuccularis hat er eine pralle Consistenz; im ganzen fühlt er sich, wo er nicht hart ist, wie Pergamentpapier an. – Bei der am 27. April vorgenommenen Operation blutete es aus kleinen Gefässen so stark, dass eine vollständige Blutstillung unmöglich war. *Der Tumor konnte sauber in toto entfernt werden.* Glatter Wundverlauf. Am 8. Mai vollständige Heilung; am 16. Mai verlässt Patient das Asyl. Der durch die Operation gesetzte Defekt — Entfernung eines grössern Teils der Clavicula — besteht als solcher; die Narbe ist stellenweise etwas gerötet, aber die Umgebung ist weder gereizt, noch infiltriert. Absolute Schmerzlosigkeit und unbeschränkte Bewegungsfähigkeit. Er gibt ganz unzweideutig, klar und sicher an, dass der Tumor schon längere Zeit vor dem Unfall als etwa nussgrosse Anschwellung fühlbar war und ab und zu leichtere Schmerzen in der Schultergegend verursachte; bald nach dem Unfall fing sie an schneller zu wachsen und wurde überhaupt auffälliger.

Da durch die Voruntersuchung im pat. Institut keine sichere Diagnose gestellt werden konnte und eine Bearbeitung des Tumors lohnend erschien, so wurde er zu diesem Zwecke aufgehoben. – Im Sommer 1906 wurde mir der in Formalinlösung aufbewahrte Tumor übergeben, nebst dem seinerzeit angefertigten mikroskopischen Präparate. An letzterem fiel mir, wie dem seinerzeit untersuchenden Assistenten, der Zell- und Gefässreichtum, eine bestimmte Beziehung in der Anordnung der Zellen um die Gefässe, wie sie an den sog. Peritheliomen zu sehen ist, auf und vor allem der durch kleinere und etwas grössere Follikel mit colloidähnl. Inhalt charakteristische schilddrüsenähnliche Bau, der stellenweise so typisch war, dass man vermeinte, ein Präparat der Thyreoidea vor sich zu haben. Da ich mich im Anschluss an das Studium des vortrefflichen Werkes von Borst mit der onkologischen Litteratur seit einiger Zeit beschäftigte, so war mir sowohl das Vorkommen von Strumametastasen im Knochen, als

der hohe diagnostische Wert des Jodnachweises in solchen Metastasen nicht unbekannt. In Anlehnung an die ausgezeichnete Arbeit von Edgar Gierke (Ueber Knochentumoren mit Schilddrüsenbau; Virch. Arch. Bd. 170) stellte ich mir bei der nun vorzunehmenden Untersuchung folgende Fragen: 1. Ist der in Frage stehende Tumor blos strumaähnlich (Endotheliom, Angiosarkom) oder wirkliche Struma? 2. In letzterem Falle haben wir es mit einer Metastase oder mit einer aberrierten Struma zu tun?

Die erste Frage konnte auf chemischem Wege — durch Nachweis von Jod — entschieden werden; denn nur das Colloid der Schilddrüsenfollikel bezw. der Struma ist jodhaltig, Colloid andern, nicht thyreogenen Ursprungs, z. B. der Ovarienfollikel, ist jodfrei. — In dem Colloid ist das Jod nicht in Jodidform, sondern in organisch-gebundener Form enthalten. Während aber die Darstellung der beiden Eiweisskörper der Schilddrüse, die ich ursprünglich vorzunehmen gedachte, etwas kompliziert ist (siehe Oswald: Die Eiweiskörper der Schilddrüse. Zeitschrift für phys. Chem. Bd. 27), ist der colometrische Jodnachweis in der ganzen Schilddrüse bezw. Struma relativ leicht und beinahe in jedem Institut möglich auszuführen. Die Methode stammt von Baumann (s. Baumann: Zeitschrift für physiol. Chem. Bd. 21. Ueber das normale Vorkommen von Jod im Tierkörper: 1. Mitteilung Seite 319 u. ff. und 2. Mitteilung Seite 418 u. ff. Ueber den Jodgehalt der Schilddrüse von Menschen und Tieren Bd. 22, S. 1 u. ff.) und ist etwas verbessert von Oswald (Zeitsch. f. physiol. Chem. Bd. 23 Ueber Jodgehalt der Schilddrüsen), der das Verfahren zur Jodbestimmung in der Schilddrüse wie folgt schildert: 1 gr. der getrockneten und in einer starken Kaffeemühle gemahl. Schilddrüsensubstanz wird in einem Nickeltigel von ca 125 cm^3 Inhalt mit ca. 5 gr. Wasser übergossen und nach Zugabe von 2 gr. NaHO (reines jodfreies aus metallischem Nat. dargestelltes) bis zur völligen Verkohlung erhitzt. Darauf wird 1-1$^1/_2$ gr. fein gepulvertes Salpeter hinzugefügt und geglüht, die im Tigel abgekühlte Masse mit ca. 20-25 gr. Wasser übergossen, erhitzt und

die Lösung filtriert. Das gekühlte Filtrat wird mit verdünnter Schwefelsäure (1 : 4) angesäuert, mit 10 ccm Chloroform gut ausgeschüttelt, die Mischung in einen etwa 120 ccm fassenden Cylinder gegossen. In einem 2. gleichen Cylinder giesst man 10 ccm Chloroform, ferner 40-50 ccm konzentrierter Natriumsulfatlösung, einige Tropfen einer 1% Natriumnitritlösung und einige ccm der verdünnten H_2SO_4. Zu dieser Lsg. wird von einer JK-Lsg. (0,02 % JK, sodass 5 ccm der Lösung 1 mgr JK = 0,77 mgr Jod enthalten) soviel hinzugefügt, bis nach dem Umschütteln die Färbung in beiden Cylindern, welche über einer weissen Unterlage im auffallenden Lichte betrachtet werden, an Intensität einander gleich kommen. Aus der Menge der verbrauchten JK-Lsg. wird die Menge des Jods berechnet.

Da ich mich auf diese Methode zuerst einüben wollte (mit normaler Schilddrüse und Strumen) und einiges für die Untersuchung Nötige im Institute noch zu ergänzen war, so verzögerte sich die Prüfung und ich schlug unterdessen einen andern Weg des Jodnachweises ein, der auf mikrochemischer Reaktion beruht. Diese Methode ist vom Budapester Ordinarius für Hautkrankheiten, Dr. J. Justus, in seiner Arbeit „Ueber den physiolog. Jodgehalt der Zelle“ (V. Arch. Bd. 170) beschrieben. — Wegen der allgemeinen biologischen Bedeutung der Ergebnisse und der Schlussfolgerung, die Justus aus seinen Versuchen macht, sei mir erlaubt, auf diese Arbeit etwas einzugehen und auf die Notwendigkeit einer Nachprüfung, die meines Wissens bis jetzt ausgeblieben ist, hinzuweisen. Justus wollte sich Rechenschaft geben über das Verbleiben des therapeutisch dem Organismus zugeführten Jode, nachdem er schon früher über das Verbleiben des dem Organismus zugeführten Hg. gearbeitet hatte. Er stellte fest, dass der Jodgehalt der Schilddrüsencolloidmassen kleiner ist, als der Jodgehalt der Kerne der Follikelzellen; die Kerne sind also die jodhaltigen Elemente der Schilddrüsen. Um zu prüfen, ob Jod überhaupt ein normaler Bestandteil der Kerne ist, wurden von ihm mit positivem Resultate Lymphdrüsen, Thymus, Niere, Milz, Hoden, Nebenniere etc. unter-

sucht; ferner stellte er fest, dass die grossen Kerne der Embryonen verschiedenen Alters Jod enthalten, sodass er die Behauptung macht: In dem Zellkern ist das Jod immer nachweisbar. Mit demselben positiven Resultate wurden verschiedene Gewebe aus der Pflanzenwelt untersucht, sodass Justus sich berechtigt fühlt, den Satz aufzustellen:

Jeder Zellkern ist jodhaltig.

Die Methode, der er sich bediente, zielt darauf ab, das Jod aus dem Halogeneiweiss (das sich wie ein Halogen-substituiertes Benzol verhält, d. h. es gibt keine Fällung mit $AgNO_3$) als freies Jon darzustellen ohne Zerstörung der Gewebe durch Verbrennen. Das Mittel dazu findet er in Behandlung der 20-40 Mikromm. dicken, in Celloidin gebetteten, in Wasser v. Alkohol ausgewaschenen Schnitte mit starkem (möglichst frisch bereitetem), grün gefärbtem Chlorwasser während 1-2 Minuten (resp. bis zu ihrer vollständigen Entfärbung) in einem gut schliessenden, weithalsigen und geschliffenen Stöpselglas. — Ist das Jod freigemacht, so ist sein Nachweis allerdings leicht, indem es durch weitere Behandlung in Jodsilber und dann in zinnoberrotes Jodquecksilber übergeführt wird. Ich arbeitete also nach folgenden von Dr. Justus gegebenen Vorschriften:

1. Fixieren und Härten in Alkohol (mein Präparat war in Formalinlsg. gehärtet).
2. Einbetten in Celloidin und Anfertigung von 20-40 mikrodicken Schnitten.
3. Die Schnitte werden sorgfältig in destill. Wasser vom Alkohol befreit.
4. 1-2 Minuten der Einwirkung von starkem Chlorwasser ausgesetzt.
5. In eine sehr verdünnte Lsg. von $AgNO_3$ mit Glas- oder Platinnadeln übertragen und 2-6 Stunden unter Lichtabschluss gelassen, wo die vom Chlor gebleichten Schnitte blassgelb bis gelbgrün werden unter Bildung eines Niederschlages von Chlorsilber.
6. Auswaschen in gesättigter Kochsalzlsg. mehrere bis 24 Stunden, wo die Schnitte sich aufhellen und gelb werden.

7. Abspühlen in mehrfach gewechseltem dest Wasser.
8. Uebertragen in 3-5 % Sublimatlsg. Beobachtung in dickem, mehrmals destl. Glycerin bei möglichst weitgeöffnetem Diaphragma und Abbebeleuchtung. Besondere Sorgfalt ist den zu verwendenden Reagentien zu widmen; vor allem müssen sie jodfrei sein.

Nachdem ich alle Cautelien so sorgfältig, als es mir nur möglich war, erfüllt habe, konnte ich kein Jod nachweisen. — Das negative Resultat der mikrochemischen Untersuchung machte die chem. Untersuchung nach der oben beschriebenen colorimetrischen Methode von Baumann-Oswald noch nötiger. Einige ausgeführte Verbrennungen ergaben aber auch nach dieser Methode die Abwesenheit von Jod Der Schluss: *Es liege hier keine wirkliche Struma vor,* war nun scheinbar berechtigt. Die weitere Untersuchung schien jetzt ganz einfach, indem die Frage 2: „Haben wir es mit einer Strumametastase oder aberrierten Struma zu tun", nach Lösung der 1. Frage in dem Sinne, dass nur eine strumaähnliche Geschwulst vorliege, ganz wegfiel. Ich wandte mich nun zur histologischen Untersuchung des Präparates, um den nähern Charakter der Strumaähnlichkeit zu bestimmen, um zu entscheiden, ob ein Endotheliom, Peritheliom oder ein Angiosarcom etc. vorliegt? Das schon früher durch einen Längsschnitt in zwei Teile zerlegte Präparat wurde auf sein makroskopisches Aussehen geprüft, wobei man deutlich unterschied eine Geschwulst-Kapsel, die in das Periost der mitentfernten Teile der Clavicula überging; auf der Schnittfläche konnte man deutlich unterscheiden von der Geschwulst-Kapsel ausgehende und in die Geschwulstmasse ziehende und dort sich mehrfach verzweigende und aufteilende Septa, in deren Nähe Knochenbälkchen sich gruppieren, die gegen die Peripherie und namentlich den beiden Polen der Geschwulst, wo die mitentfernten Claviculateile sitzen, grössere Knocheninseln bilden und gegen das Zentrum hin höchst selten werden und ganz verschwinden; sonst sieht die nicht bunte Schnittfläche des Formalinpräparates grau bis grauweiss aus; vereinzelt

sieht man kleinere dunkelbraune Flecken und im Zentrum einen grössern, etwa ein Frankenstück grossen Flecken, die ohne Weiteres als Blutextravasate gedeutet werden können. Die ganze Geschwulst, wie die Schnittfläche, fühlt sich wie ein gehärtetes Präparat an; nirgends trifft man Stellen, die man versucht wäre, als Colloidmassen zu deuten. — Nun wird die rechte Hälfte des Präparates durch mehrere Querschnitte geteilt und aus verschiedenen Teilen, mit Bevorzugung der Peripherie der Geschwulsf, Stücke zur Entkalkung und Einbettung teils in Celloidin, teils in Paraffin, herausgeschnitten. — Zierlich schöne Bilder boten die nun angefertigten und für die Untersuchung nach verschiedenen Methoden gefärbten Schnitte; aber jeder Block bringt die gleiche Ueberraschung: Es ist eine Struma und soll (wegen Jodmangel) keine sein! Die Abwesenheit von Jod lenkte meinen Gedankengang auf die strumoiden Tumoren (Endotheliome, Angiosarkome) und das beeinflusste das beobachtende Auge. Ich studierte die Litteratur über Endotheliome, Peritheliome, Angiosarkome usw.; aber, weder die Abbildungen noch die Beschreibungen deckten sich mit meinen Bildern, in denen das Praevalierende und Auffallendste die Drüsenähnlichkeit ist: Runde oder etwas ovale blasige Gebilde mit Mbr. propria und grösserem oder kleinerem Lumen, das umgeben ist von hohen kubischen, meistens cylinderischen Epithelzellen, füllen fast jedes Gesichtsfeld aus. Die Zellen sind stets einkernig, lassen ganz deutliche Zellgrenzen erkennen; der Zelleib ist durchsichtig. Vielfach sieht man an den gegen das Zentrum gerichteten Rand der Cylinderzellen einen Saum, der an das Aussehen der Becherzellen erinnert. An andern Stellen sehen die Zellen wie secernierende Epithelzellen der Magenschleimhaut aus. Am interessantesten sind jene grössere Bläschen mit gar keinem oder nur wenig blassem Inhalt, deren Cylinderzellen gegen das Zentrum hin einen wimperähnlichen Besatz tragen, wie Flimmerepithelien; nirgends trifft man degenerierte Formen. Die Zellkerne liegen meistens in dem peripheren Anteile der Zelle, sind gross, bläschenförmig von rund-

ovaler Form, mit deutlichen Kernkörperchen und zeigen mitotische Kernteilungsfiguren. — Das zentrale Lumen kann so klein sein, dass man es kaum erkennt, sodass ein eigentlicher Follikel d. h. solider Drüsenzellenhaufen vorzuliegen scheint; aber das ist nur der Fall an den aus der Geschwulstperipherie entnommenen Schnitten, wo die Follikel ziemlich klein sind und die Zellen noch zu jung sind, noch nicht angefangen haben zu secernieren. Mit der Entfernung von der Peripherie werden die drüsenähnlichen Gebilde immer grösser und die Aehnlichkeit mit den Schilddrüsenfollikeln wird desto grösser, als das Lumen von einer structurlosen, amorphen, färbbaren (doch nicht so lebhaft feuerrot, wie das Colloid der funktionierenden Schilddrüse des erwachsenen Menschen) Masse ausgefüllt wird, an deren Peripherie durch Retraktion gebildete Vacuolen vorhanden sind. Allerdings sehen die Vacuolen häufig so eigentümlich glänzend aus, dass man glaubt, eher mit einem frischen Secret-Bläschen, als mit einer Retractionsvacuole zu tun zu haben. Nebst den geschilderten runden Blasen kommen vielfach vor, nicht quer getroffene Gebilde, die, wie tubulöse Drüsen, sich als kürzere oder längere Schläuche repräsentieren, begrenzt durch palissadenartig stehende Zellen von der oben schon geschilderten Beschaffenheit und deren meistenteils enges Lumen ausgefüllt ist von colloidähnlichen Massen, die, von der Wandung retrahiert, wandständige Vacuolen bilden. An vielen Stellen sind die Schläuche und Follikel so durcheinander geworfen, dass ein Schenkel des Schlauches einem Teile der Follikelperipherie anliegt, sodass es den Eindruck macht, man hätte es mit conzentrisch angeordneten Zellreihen zu tun; diese scheinbar-conzentrische Anordnung kann sich auch mehrfach wiederholen, doch kann man kaum in Versuchung kommen, diese Züge für solide Zellbalken zu halten, da jede Zellreihe für sich mehr oder weniger scharf contouriert ist; auch sieht man bei genauerem Zusehen ab und zu eine freie, feine Spalte oder einen länglichen, dunkel gefärbten Kern (zwischen solchen conzentrischen Zellreihen), der in einer hyalin-ent-

arteten feinen Bindegewebsfibrille liegt; an vielen Stellen sieht man zwischen den scheinbar-conzentrischen Zellreihen und auch zwischen benachbarten ganzen Schläuchen und zwischen kleineren Follikeln solche in spärlichem Bindegewebe gebettete Kerne in doppelter Reihe, sodass der Gedanke, es könnte sich um die Doppelwandung feiner Gefässe und Capillaren handeln, nicht von der Hand zu weisen ist. Sonst sind Gefässe reichlich vorhanden, stellenweise mit deutlich verdickter, stellenweise mit einer dünnen, nur aus einer einzigen Endothelreihe gebildeten Wandung, mit deutlich erkennbarem Blut gefüllt, dessen äussere, der Gefässwand anliegende Schicht in vielen Gefässen homogen ist, wahrscheinlich infolge hyaliner Veränderung; auch ganz mit hyalinähnlicher Masse ausgefüllte Gefässe findet man stellenweise; besonders erwähnenswert ist der Befund, dass manche Gefässe ausgefüllt sind mit Parenchymzellen, wie die Zellen der Follikel. Ausser den Schläuchen, Gefässlumina und Follikeln trifft man noch vereinzelt Gebilde, die aus einer doppelten Reihe schöner cylindrischen Zellen bestehen, die zwischen sich ein Lumen frei lassen, das mit einer scheinbar homogenen, ziemlich blassen Masse ausgefüllt ist; die äussere Begrenzung dieser Gebilde ist etwas wellig, indem Erweiterungen regelmässig mit Einschnürungen abwechseln. Die Bedeutung dieses Befundes für die Deutung der vorliegenden Geschwulst nicht verkennend, denn es handelt sich um nichts Anderes als um Drüsencylinder, von denen Follikel sich abschnüren können, kann man aber mit Sicherheit behaupten, dass die Vergrösserung der Geschwulst nicht wesentlich durch Aufteilung solcher Drüsencylinder stattfand. Wie alle Geschwülste, so hat sich auch der vorliegende Tumor nur aus sich heraus, nur durch Vermehrung seiner eigenen Elemente vergrössert. Wenn der Ribbertsche Wachstumsmodus der Geschwülste noch spezieller Studien zu seiner Bestätigung bedürfte, so wäre der vorliegende Tumor ein ausgezeichnetes Objekt dazu.

Wie Borrmann in seinem Blutgefässendotheliom (V. Arch. Supp. zu Bd. 149-151, St. 152 u. ff.) das Wachstum

des Tumors in Röhrenform mit den neugebildeten Gefässen unzweideutig nachweisen konnte, weil die neugebildeten Elemente in das ergossene Blut gewissermassen frei wuchsen, ohne Gewebe des Mutterbodens verdrängen zu müssen, sodass die Fähigkeit und Neigung der Geschwulstzellen, Röhren zu bilden, deutlich war, so kann man an den Polen der vorliegenden Geschwulst, wo normaler Knochen mit Markhöhle und Geschwulstgewebe aneinander stossen, deutlich sehen, wie die kleinen, in einem zierlichen, kleinmaschigen, aus feinen kernhaltigen Bindegewebsfibrillen gebildeten Netzwerk liegenden Follikel allmälig das normale Netz der feinsten Fibrillen des jedenfalls sehr fettreichen Knochenmarkes (aus dem das Knochenmark durch die Behandlung verschwunden ist), substituieren. Sowohl an diesen Stellen, als an denen, wo durch die kleinern und grössern Haemorrhagien das Geschwulstgewebe auseinander gesprengt und das von Follikeln eingenommene kontinuierliche Netzwerk zerrissen wurde, sieht man als Ausdruck der Fähigkeit und Neigung der Geschwulstparenchymzellen sich zu rundlichen Häufchen zusammenzutun, die Tatsache, dass überall, wo einige Zellen sich zusammengefunden sie sich schon zu einem zierlichen Follikel geordnet haben. Einzelne Zellen trifft man fast keine. — Die Vergrösserung der Geschwulst innerhalb der Markhöhle der Clavicula geschah also durch infiltrierendes Wachstum, aber, dass das Wachstum ein sehr langsames war, ist zu erschliessen aus dem Verhalten des Knochens und des Periostes. Diese Gewebsarten stellten sich als Hindernis dem weitern dicken Wachstum der Geschwulst entgegen, wie es bei den Knochenmetastasen, die in der Markhöhle beginnen und gegen die Peripherie hin wachsen, der Fall ist. Aber, während die sehr bösartigen Geschwulstmetastasen so rapide wachsen, dass der Knochen resp. das Periost keine Zeit hat, gegen den stürmisch vordringenden Feind sich zu wehren und ohne in Proliferation zu geraten, zu Grunde geht, bildet hier das bedeutend verdickte Periost die Geschwulstkapsel; mit ihr teilweise in Zusammenhang, teilweise von ihr etwas

entfernt, findet man zerstreut osteoides und chondroides Gewebe, die stellenweise eine bedeutende Dicke erreichen. Ferner findet man so viel Knochenbälkchen, teils der Kapsel anliegend, teils zerstreut in dem peripheren Teile der Geschwulst, dass man den Eindruck bekommt, es habe eine Neubildung auch dieser Gebilde stattgefunden. Dieser Eindruck wird durch den Reichtum, der, meistens einen continuierlichen Saum auf der wuchernden Seite der Knochenbälkchen bildenden, Osteoblasten einerseits und den, in lacunaeren Erosionslücken auf der andern Seite der Knochenbälkchen weiter wühlenden Riesenzellen, sogen. Osteoklasten anderseits, nur in positivem Sinne bestätigt. Den gesteigerten vitalen Vorgängen entsprechend, findet man hier auch einen Gefässreichtum, wie bei jeder Knochenneubildung. Vielleicht hat dieser gesteigerte vitale Prozess, trotzdem er zu einer Neubildung von Knochenbälkchen, osteoidem und knorpelähnlichem Gewebe geführt hat, zur Auflösung der compakten Knochensubstanz das Wesentliche beigetragen und hat dadurch das Dickenwachstum, das expansive Wachstum der Geschwulst ermöglicht, wodurch die Umgebung allmälig der Druckatrophie verfallen ist. So sehen wir denn auch an der anliegenden Muskulatur, die einen relativen Kernreichtum aufweist, die Querstreifung teils ganz, teils nur zum Teil verwischt; an einigen Stellen ist die Chromophilie fast ganz verschwunden, sodass man nur blasse, fast homogene Streifen sieht und nur die teilweise erhaltenen Kerne sowie das Uebersichtsbild rasch über die stattgefundene Muskelatrophie orientieren. -- An der Geschwulstkapsel selbst bemerkt man keine Spuren von Atrophie; da sie entstanden ist aus dem Schlüsselbein-Perioste, das unter dem allmäligen Reize der wuchernden Geschwulst gestanden, so ist sie, wie schon oben bemerkt, verdickt; auf der innern, der Geschwulst zugewendeten Fläche ist sie kernreich und sendet viele stärkere und schwächere, aus fibrillärem, kernreichem, elastische Fasern enthaltendem Bindegewebe bestehende Fortsätze als Septa in das Innere der Geschwulst. Die Septa lassen sich auf mehr

oder weniger weite Strecken verfolgen, werden immer dünner, indem sie sich reichlich verästeln. Die einzelnen Aeste bilden nach weiterer Verästelung schliesslich ein engmaschiges Netzwerk, das das eigentliche Parenchym, die Follikel enthält und ihnen durch seine dunkler tingierten Kerne schärfere Konturen verleiht.

Gegen das Zentrum hin verliert das Netzwerk an Schärfe, indem die dunkler tingierten Kerne an Zahl weniger werden und weniger scharf hervortreten und an den Stellen, wo kleinere und grössere Haemorrhagien stattgefunden haben, verliert sich das an der Peripherie wie mosaikartige Felderungen aussehende Netzwerk fast ganz und nur hie und da sieht man eine hyalinentartete feine Fibrille mit dunklerem Kerne. — Die Dicke der Kapsel vermochte es aber nicht zu verhindern, dass das Geschwulstparenchym an einigen wenigen Stellen sie durchbrochen hat. Diese Tatsache zusammengehalten mit dem oben erwähnten Befunde parenchymzellenhaltiger Gefässe und dem, wenn auch langsamen, doch infiltrierenden resp. peripheren Wachstum der Geschwulst, zwingt uns, die Neubildung als malignen Tumor anzusehen; und wenn sich mit der Zeit doch ein Recidiv einstellen sollte, so würde in den beiden oben angeführten, mikroskopisch festgestellten Tatsachen (Durchbruch der Kapsel an vereinzelten Stellen und Durchbruch in Gefässe) der Grund dazu liegen. Jedenfalls müssen wir konstatieren, dass die operative Entfernung des Tumors vielleicht noch zur rechten Zeit geschah; einige Zeit später würde er sicherlich sein engeres Gehäuse verlassen und die ihm inne wohnende Proliferationskraft in einer viel weniger Widerstand bietenden Umgebung wahrscheinlich destruierender entfaltet haben, einer spätern radikal-operativen Entfernung mehr Schwierigkeiten und weniger Aussicht auf Ausbleiben eines Recidivs bietend. — Die zuletzt erwähnten mikroskopisch festgestellten Tatsachen bieten die wohl nicht unbekannte, aber doch nicht ganz gewöhnliche Erscheinung, dass einer strukturell ganz ausgereiften Geschwulstform doch ein maligner Charakter innewohnt. Es fragt

sich nun, wie kann man sich diese und ähnliche Tatsachen erklären? In solchen Fällen, wo es sich um keine andere Möglichkeit handeln kann, als um eine Versprengung eines embryonalen Keimes (in diesem Falle eines Schilddrüsenkeimes in die Clavicula) geht es gar nicht an, von Aenderungen biologischer Qualitäten der Zellen zu sprechen, sondern man ist gezwungen, die Eigenschaften und Leistungen, die an den Geschwulstzellen beobachtet werden, zu betrachten als Aeusserungen ihres Wesens, das sie jenem Entwicklungsstadium verdanken, auf dem sie gestanden haben, als sie durch irgend welche entwicklungsmechanischen Störungen, aus dem organischen Verbande losgelöst, versprengt worden sind. Sobald die Hindernisse, die der Wucherungspotenz des verlagerten Keimes im Wege standen, wegfielen, entfaltete sich die innere, bis dann zurückgehaltene Proliferationskraft der Zellen und diese wuchern unaufhaltsam, schranken- und planlos oder nach einem bestimmten Plane, in eine bestimmte Struktur sich ordnend und entweder gewisse Grenzen respektierend, oder auch schrankenlos und unaufhaltsam, **je nach dem Zellalter des verlagerten Keimes.** Nur die verlagerte Zelle resp. ihre embryonale Entwicklungsstufe oder embryonales Alter ist hauptsächlich massgebend für die Form, die die Wucherung annimmt, für das mehr oder weniger destruierende Wachstum und dessen Schnelligkeit, kurz für den Grad der Malignität. — In dem vorliegenden Falle kann man das embryonale Zellalter oder die embryonale Entwicklungsstufe des versprengten Schilddrüsenkeimes näher zu bestimmen versuchen.

Wenn man der Darstellung der Entwicklung der Schilddrüse nach Maurer (Entwicklung des Darmsystems in Hertwigs Handbuch der vergleichenden und experiment. Entwicklungslehre der Wirbeltiere 2. Bd. 1. Teil, St. 127 u. ff.) und namentlich Wölflers Schilderungen folgt (Ueber die Entwicklung und den Bau der Schilddrüse mit Rücksicht auf die Entwicklung der Kröpfe), so liegt die Annahme sehr nahe, dass die Verlagerung des Schilddrüsenkeimes in die Clavicula nahe gegen das Ende des Fötal-

lebens geschehen war. So schreibt Wölfler (St. 27 u. 28, nicht wörtlich wiedergegeben): „Ungefähr bis zur Mitte des Fötallebens besteht die Drüse aus Epithelmassen, an deren Peripherie solide, einfache oder sprosstreibende Keimcylinder hervorwachsen. Diese ohne auffallende Vermittlung des Gefässkeimblattes entstandenen und sich durch selbständige und ausgiebige Sprossenbildung vermehrenden, meistens solid bleibenden Epithelformationen müssen wir zur Unterscheidung von spätern Bildungen „primäre Drüsencylinder“ und die von ihnen schon abgelösten mehr runden Epithelgebilde „primäre Drüsenkugel“ nennen. Durch Auftreten cavernöser Bluträume werden die Epithelmassen zerklüftet und nehmen so verschiedene Formen an, dass es kaum eine Drüsenform gibt, welche in dieser Entwicklungsperiode nicht in der Schilddrüse gefunden werden könnte. — Durch diese, durch die Gefässüberschwemmung bedingte Zerklüftung bleibt nichts übrig, als die Epithelkeime, die mit der nun eintretenden Einengung der Gefässgebiete und der Entwicklung der parallel zu einander verlaufenden, noch wenig verzweigten Kapilaren, zu dicken, soliden Zellcylindern heranwachsen, womit die Entwicklung der „secundären Epithelformationen“ beginnt, die sich von den primären dadurch unterscheiden, dass sie kein so hohes Cylinderepithel tragen, dass die Kerne der Epithelien wenig hervortreten und dass ihre Form fast vollständig durch die Lage und den Verlauf der sie umgebenden Gefässe bestimmt wird. Erst, wenn die Gefässnetze sich mehr einengen, die Netze vollendeter werden, die Drüsenzellen sich immer noch vermehren und enger an die Gefässwände zu liegen kommen, wird die Kugelform vorherrschend; immer aber gibt es mannigfaltige Uebergänge zwischen letzterer und den langgezogenen Drüsencylindern. In dieser Periode d. i. nahe gegen das Ende des fötalen Lebens, tritt es in den meisten dieser sekundären Drüsenformen, *seien sie jetzt, wie immer gestaltet,* die Bildung des zentralen Lumens auf.“ Ferner auf St. 48 Schlussbemerkungen (wörtlich) 7: „Bei beginnender Sekretion am Ende der Fötalzeit oder bald

nach der Geburt entstehen nach einem zweifachen Typus die normalen Drüsenblasen; ihre Wand ist von hohen cylinderischen oder niedrigen kubischen Epithelien ausgekleidet, die direkt an die Blutgefässe grenzen; der Anfang der Secretion hängt nicht ab von der Form der Epithelmassen oder anders ausgedrückt: Wenn die Secretbildung in einzelnen Läppchen beginnt, so zeigen alsbald sowohl die runden, als die anders geformten Drüsenhaufen eine zentrale Lichtung. 8. Mit Rücksicht auf das weitere Wachstum der Drüse kann man beobachten, dass sich in den normalen Drüsen noch viel unverwendet gebliebenes Bildungsmaterial vorfindet; ferner sieht man an normalen Drüsenblasen papilläre, einander zustrebende Epithelzapfen, durch welche die Drüsenblase in zwei oder mehrere Räume geteilt wird."

In der 1. Hälfte des Fötallebens, zur Zeit der soliden Epithelformationen, der primären Drüsencylinder, konnte die Ausschaltung aus dem organischen Verbande und Verlagerung nicht stattgefunden haben; ein zu dieser Zeit verlagerter Keim würde bei eintretender Wucherung kaum einen so formvollendeten, drüsenähnlichen Tumor absetzen, wie der vorliegende; höchst wahrscheinlich würde ein Cylinderzellencarcinom mit viel rascherem und viel destruierenderem Wachstum u. von bedeutenderer Malignität entstehen. — Auch von den secundären Epithelformationen kann die Verlagerung kaum abstammen, da diese keine hohen Cylinderzellen tragen und die Epithelkerne wenig hervortreten und was noch wichtiger ist, deren Form fast vollständig durch die Lage und den Verlauf der sie umgebenden Gefässe bestimmt wird, während in diesem Tumor ziemlich hohes Cylinderepithel mit grossem, ausgeprägtem Kerne fast das gewöhnliche ist und die planmässige Formvollendung der Tumorstruktur eine Eigenschaft der Epithelzellen ist, die, sobald einige derselben zusammentreffen, sich zu einem zierlichen Follikel mit Andeutung von einem Lumen zusammenfinden. Gerade das Vorhandensein eines zentralen Lumens, nebst den andern, in der mikroskopischen Beschreibung hervorgehobenen

Eigenschaften, vor allem die deutliche Mmb. propria an den grössern Follikeln, spricht für die Absprengung zu einer Zeit, die dem Ausgang des fötalen Lebens nahe liegt, zu einer Zeit, wo Lumina sich schon anfangen auszubilden, aber die Secretion noch kaum angefangen hat. *Dieser letztere Umstand macht es auch begreiflich, warum der Tumor nicht jodhaltig ist:* Die Schilddrüsensecretion beginnt beim Säugetiere am Ende des fötalen Lebens oder bald nach der Geburt; zur Auslösung eines normalen Secretes gehört ein vital-adäquater Nervenreiz, unter dessen Einfluss das betreffende Organ normaliter steht und der — in diesem Falle — noch nicht tätig war, als die Absprengung stattgefunden hatte. Diese Auffassung, auf die Adenome angewendet, macht es verständlich, warum auch diese, höchst wahrscheinlich aus in einem spätern fötalen Alter verlagerten Keimen entstehenden Tumoren höchst selten ein dem physiologischen Produkte qualitativ gleichwertiges Secret zu bilden imstande sind. — Allerdings konnte Gierke in dem von ihm beschriebenen Tumor Jod nachweisen, aber es ist zu bedenken, dass jener Tumor mit schon makroskopisch auffallender, eigenartiger, bunter, colloider, strumaähnlicher Schnittfläche entstanden ist auf dem Wege der Metastase und nicht aus einem embryonal-versprengten Keime zu einer Zeit, wo das betr. Organ, aus fast reifen Drüsenzellen bestehend, Secret allerdings angefangen hat zu bilden, aber noch keinen vitalen Reiz zur Jodabsonderung erlitten hat. Auf der Stufe der jodfreien Secretion stehend, während der Ausschaltung aus dem organischen Verbande, konnte die Zelle bei der Entfaltung ihrer embryonalen Energie an einem fremden Orte nicht neue Eigenschaften der Jodsecretion ausbilden und scheidet deshalb ein jodfreies Secret, wahrscheinlich eine Vorstufe des Colloids, das sich auch nicht so lebhaft rot färbt wie Colloid. — Mit dem Verlegen der Zeit der Versprengung in das spätere Fötalleben entsteht allerdings eine Schwierigkeit bei dem Versuche die Frage zu beantworten, wie ein solcher Keim in die Clavicula gelangen konnte? Mit Bestimmtheit ist diese Frage schwer zu

beantworten. Doch ist die Vorstellung, dass ein epithelialer Keim in einen Knochen während des Fötallebens überhaupt hineingelangen könne, viel zwangloser und wahrscheinlicher, als wenn man ein primäres Knochencarcinom durch die Annahme zu erklären sucht, dass Epithel durch eine intra vitam (nach vorhergegangenem Trauma) entstandene Knochenfissur in Knochen eingedrungen ist. Kein geringerer als Ribbert erklärt auf diese Weise die Entstehung des von Carola Meier in Brunns Beitr. Bd. 26 beschriebenen Plattenepithelkrebs in der Ulna. Freilich ist das Hineingelangen eines Keimes in die Clavicula leichter verständlich, wenn man dieses Eindringen in die ersten Wochen des Fötallebens sich denkt, denn bekanntlich ist das Schlüsselbein der am frühesten (schon in der 7. Woche) ossifizierende Knochen, der (bei Fischen ein reiner Integumentknochen) nach Gegenbaur nicht wie andere Knochen knorpelig präformiert ist, sondern dessen Mittelstück aus indifferentem Gewebe hervorgeht und an dessen beiden Enden sich Knorpelgewebe anbildet, das weicher und mit weniger Zwischensubstanz versehen ist, als die gewöhnlichen embryonalen Knorpel und das Längenwachstum der Clavicula bedingt und seinen knöchernen Ueberzug vom Mittelstück erhält. Ein in den ersten Wochen abgesprengter Schilddrüsenkeim würde aber, wie früher schon bemerkt, bei seiner Entfaltung ganz andere strukturelle Formen fördern und was wichtiger, ganz andere biologische Eigenschaften entwickeln, als der vorliegende Tumor.

Auf diese Abhängigkeit der Struktur und der biologischen Qualitäten der Tumorzellen von dem embryonalen Zellalter, d. h. von der embryonalen Entwicklungsstufe, auf der die Zelle stand, als sie versprengt worden ist, wird viel zu wenig Rücksicht genommen; *und doch muss die Zelle auf jeder embryonalen Entwicklungsstufe, in jedem embryonalen Zellalter, mag es noch so kurz dauern, ihr eigenes individuelles, spezifisches Gepräge haben, wie auch die ausgebildete Zelle ihr spezifisches Gepräge hat. Diese Individualität der embryonalen Zelle, die man als*

Spezifität des embryonalen Zellalters *bezeichnen kann, ändert sich mit der Entwicklung der Zelle; bleibt aber bestehen, sobald die Zelle, aus ihrem organischen Verbande losgelöst, liegen geblieben oder versprengt, nicht mehr weiter mitmacht und kommt wieder zum Vorschein, sobald durch irgend welche Störung der Zustand, der früher hindernd der Proliferation im Wege stand, sich ändert.*

Nur durch die Existenz einer **Spezifität des embryonalen Zellalters**, die übrigens eine direkte Konsequenz des biogenetischen Grundgesetzes ist, wornach die ontogenetische Entwicklung eine schnell verlaufende, abgekürzte Wiederholung der phylogenetischen Entwicklung ist, kann man sich die ungeheuer grosse Variabilität in der Form und biologischen Verhalten der Tumoren erklären. Bei dieser Auffassung wird stillschweigend vorausgesetzt, dass sämtliche Tumoren embryonalversprengten Keimen ihre Entstehung verdanken. Diese Entstehungsweise wird ja allgemein anerkannt für die abgekapselten, zentral wachsenden Tumoren; nur die malignen Tumoren, vor allem das Carcinom sollte ausser dieser noch eine eigene Entstehungsweise haben. Es ist hier nicht der Ort, auf die von verschiedenen Autoren geltend gemachten Vorstellungen einzugehen, nur soviel sei mir gestattet zu bemerken, dass sämtliche Erklärungsversuche, die Spezifität der Zelle ungenügend berücksichtigend, von der gleichen fehlerhaften Annahme ausgehen, dass eine reife, ausgebildete, hochdifferenzierte Zelle, also ein altes, gereiftes Individuum plötzlich wieder embryonale Eigenschaften bekommen, plötzlich wieder jung und unreif werden oder sich überhaupt ganz ändern kann. So wenig das, von Veränderungen in gewissen ganz beschränkten Grenzen abgesehen, von einem Zellenstaat denkbar ist, ebenso wenig ist es zulässlich für den hoch komplizierten Organismus der Zelle, mit einem völlig in sich geschlossenen Leben. Ribbert hat diese Erklärungsversuche mit Recht zurückgewiesen, selbst aber prinzipiell den gleichen Fehler gemacht, indem er die bekannte Annahme gelten lässt, dass allen reifen u. hochdifferenzierten Zellen eine dauernde

Wachstumsfähigkeit, also embryonale Energie zukommt; nur soll diese erst zum Ausdruck kommen, wenn die Zellen aus ihrem Zusammenhange getrennt werden. — *Diese dauernde, unbeschränkte, atypische Wachstumsfähigkeit der normal ausgebildeten Zelle muss in Frage gestellt werden;* wenn sie existieren würde, müsste mit mathematischer Genauigkeit jeder Raucher, der von seiner Pfeife häufig Gebrauch macht, ein Unterlippencarcinom; jeder, der gewohnt ist etwas schnell heisse Speisen zu geniessen, müsste Oesophaguscarcinom oder Magenkrebs; jeder, der an chronischer Obstipation leidet, resp. etwas harten Stuhl hat, ein Rectumcarcinom bekommen usw.

Dass aber das Carcinom nicht in allen Fällen, wo die Veranlassung scheinbar da ist, eintritt, hängt davon ab, dass die normalen Epithelien wohl wachstums- und vermehrungsfähig, aber keine embryonale Energie besitzen, nicht unbeschränkt wucherungsfähig sind; *das Carcinom bildet sich nur dort aus, wo ein versprengter Keim vorhanden ist.* — Ich experimentiere an mir selbst bewusst schon ca. sechs Jahre, indem ich mit einem 180 gr. schweren Löffel täglich Suppe esse und halte ihn immer so, dass sein Hauptgewicht auf das Endglied des Mittelfingers in der Nähe des Gelenkes drückt; es bildete sich ein paar Mal eine warzenförmige Erhabenheit aus, die ich immer abtrug und mit Lapis ätzte, um so die Epithelwucherung in die Tiefe zu zwingen. Bis dato fühle ich eine kleine subcutane Verdickung an dieser Stelle; eine carcinomähnliche Wucherung hat sich noch nicht eingestellt und wird sich auch nicht einstellen. Hautcarcinome der Hände und namentlich der Finger sind ja Raritäten, trotzdem diese ja am häufigsten Schädlichkeiten ausgesetzt sind, während das Peniscarcinom eine häufige Erscheinung ist. — Ich habe einige Hundert Ulcera cruris behandelt, darunter solche von mehr als 20jähriger Dauer, mit mehr oder weniger diffus verbreiteter, stärkerer oder schwächerer Verdickung des subepithelialen und des Unterhautzellgewebes, aber noch keines gesehen, auf dessen Boden sich ein Carcinom entwickelt hätte; so selten ist

die Erscheinung, trotzdem eine chronischere Reizeinwirkung auf das Bindegewebe im Ribbert'schen Sinne kaum denkbar ist. Oder sollte gerade nur in jenen Fällen von Ulcera cruris, in denen ein Carcinom auf dem Boden des Ulcus sich entwickelt hat, der Reiz gerade so gewesen sein, wie ihn Ribbert supponiert? Aber diese Denkart (post hoc, ergo propter hoc!) ist der Ribbert'schen Denkweise nicht ähnlich. Mit Recht rügt Ribbert an den andern Erklärungsversuchen die Tendenz, ohne Bedenken Hypothesen zu machen, die die Zellen zu Metarmophosen befähigen, wie man sie gerade wünscht, wie man sie zur Erklärung der Tumoren nötig zu haben glaubt. Aber wie verhält es sich denn mit dem ganz allmälig wirkenden und deshalb experimentell nicht nachzuahmenden Reize, von dem man nichts erfährt, als er gerade so das Bindegewebe verändert, dass das gelockerte und abgehobene Epithel in die Tiefe des alten Bindegewebes hinein wachsen kann? Man ist versucht, auch von diesem Reize zu glauben, dass er ein ad hoc geschaffenes Hilfsmittel ist! Eine reife Epithelzelle mag noch so viel mal aus dem organischen Verbande gelockert und losgelöst werden, niemals entsteht aus ihr ein Carcinom; nur eine embryonale, aus dem organischen Verbande losgelöste Zelle kann, wenn die Vorbedingung zur Entfaltung ihrer Wucherungspotenz eintritt, ein Carcinom bilden. Abgesehen von dem allem, muss man sich aber doch fragen, wozu die komplizierten und unsichern Erklärungsversuche, wenn man in allen Fällen mit der sehr wahrscheinlichen Annahme und bewiesenermassen vorkommenden embryonal-versprengten Keime ganz gut auskommt und dabei den nicht zu unterschätzenden Vorteil einer einheitlichen Erklärung der Entstehung sämtlicher Geschwülste hat. — Sehr triftige Einwände erhob Borrmann (der die Carcinomgenese auf versprengte Keime zurückführt) gegen die Ribbert'sche Auffassung. Vor allem ist der Einwand, dass die zellige Umgestaltung des Bindegewebes sich oft über grössere Flächen ausdehne, während die Carcinomentwicklung nur an einer sehr kleinen Stelle erfolgt, sehr

triftig; das letztere ist aber nur verständlich, wenn man die Entstehung aus einem versprengten Keime ableitet. Wenn man sich in Ribberts Beweisführung für das Wachstum der Neubildungen „nur aus sich heraus“ vertieft, so drängt sich einem die Ableitung der Entstehung des Carcinoms aus einem versprengten Keime von selbst, als Folge des Ribbert'schen Wachstumsmodus, auf. Der Ribbert'sche Wachstumsmodus der Geschwülste und speziell der Carcinome „aus sich heraus“ ist nicht nur nicht notwendig, sondern überhaupt gar nicht verständlich, wenn man die Entstehung derselben nicht aus einem embryonal versprengten Keime, sondern aus normalen Epithelien ableitet, die, infolge vorausgehender Veränderungen des Bindegewebes und der ihnen inne wohnenden Wachstumsenergie dazu befähigt werden. Ein Carcinom aus einem embryonal-versprengten Keime muss nach dem Ribbert'schen Wachstumsmodus entstanden sein; wenn ein Carcinom aus normalen Epithelien entstehen kann, so braucht sein Wachstum nicht notwendig nach diesem Modus stattgefunden zu haben. Das Entstehen des Carcinoms aus einem embryonalen Keime und der Ribbert'sche Wachstumsmodus „aus sich heraus“ sind logisch so coordiniert, dass, wenn das letztere auf Beobachtungen basiert ist, das erstere als notwendige Folge sich ergibt. — Der Ribbert'schen Gesichtspunkte, die er geltend macht für die Entstehung des Carcinoms, kann man aber doch nicht ganz entbehren, wenn man sich an die Frage heran macht, wie das Hindernis, das vielleicht Jahrzehnte lang die latente Wucherungspotenz des versprengten Epithelkeimes zurückgehalten hat, beseitigt wird und warum gerade zur gegebenen Zeit? *Man wird aber bei Beantwortung dieser Fragen, mehr als es bis jetzt geschah, den Charakter und das embryonale Alter des versprengten Keimes berücksichtigen müssen.* Vielleicht gelingt es dann auch, eine befriedigende Erklärung zu geben, warum ein zur Bindegewebsgruppe gehörender, wahrscheinlich in sehr frühem embryonalen Leben versprengter Keim in der Regel als Sarcom schon im frühen Lebensalter, während ein epithelialer Keim in

der Regel erst im spätern Alter des Trägers seine Proliferationswucht entfaltet.

Mit der einheitlichen Auffassung der Genese der Tumoren drängt sich aber die weitere Frage auf, was veranlasst die Versprengung embryonaler Keime? Zufall kann ja hier nicht zugelassen werden, somit kann die Ursache nur in entwicklungsmechanischen Störungen liegen. Folgende Momente können in Betracht kommen:

1. Das befruchtete Ei trägt in sich von Anfang an eine a, vom unbefruchteten od. b, vom befruchtenden Sperma od. c, von der Art der Befruchtung od. d, von der Umgebung, in der die Befruchtung vor sich ging, herrührende kleine Abnormität, wodurch bei den Ein- und Ausstülpungen, Faltungen usw. einige Zellen, die stärker oder schwächer wuchern und so die Harmonie des planmässigen Fortschrittes in der Entwicklung stören, von den übrigen Zellen verdrängt und eingeschlossen werden, oder so liegen bleiben, dass sie bei topographischen Verschiebungen, die ja im Embryo sehr häufig vorkommen, in ein fremdes Medium zu liegen kommen, wo sie entweder untergehen oder sich so zu behaupten wissen, dass sie als versprengter Keim liegen bleiben; oder
2. Die kleine Abnormität, die zu einer Absprengung führt, entwickelt sich erst später, während der Einbettung und ersten Teilungsvorgängen im Ei oder noch später, aus Ursachen, die von der Trägerin des Eies herrühren. In allen Fällen aber

ist die Entstehung der Tumoren, auch des Carcinoms, eine Frage der Vererbung und als solche gleichberechtigt mit allen andern pathogenetischen Fragen, bei deren Lösung wir unwillkürlich auf Beobachtung des praktischen Lebens mit seinen komplizierten sozialen Verhältnissen und rassenhygienischen Eigentümlichkeiten zurückgewiesen werden.

Ich habe im Vorhergehenden eine seltene Geschwulst mit seltenem Sitz, einen durch Operation gewonnenen, jodfreien Tumor claviculae beschrieben. Die eingehende mikroskopische Untersuchung ergab eine unzweifelhafte Schilddrüsenstruktur und die Anwesenheit von Bestandteilen, die an eine in embryonaler Entwicklung begriffene Drüse erinnern und legte dadurch die Annahme nahe, dass die Entstehung des Tumors aus einem embryonalversprengten Keime geschah. Dadurch wurde die Jodabwesenheit erklärt.

Die histologische Beschaffenheit der verschiedenen Entwicklungsstufen der normalen Schilddrüse berücksichtigend, musste der Zeitpunkt, in dem die Absprengung des Keimes stattfand, auf eine Zeit verlegt werden, die nahe dem Ausgang des fötalen Lebens liegen musste, trotzdem der Mechanismus des Hineingelangens des Keimes in die Clavicula, die zuerst und schon in der 7. fötalen Woche ossifiziert, dadurch dem leichtern Verständnis etwas entrückt wurde. Es konnte aber die Keimversprengung in die ersten Wochen des embryonalen Lebens nicht verlegt werden, da ein so früh ausgeschalteter Keim bei seiner Entwicklung andere morphologische und biologische Beschaffenheit aufweisen müsste. Diese Abhängigkeit der vitalen Beschaffenheit der Tumoren vom Zeitpunkte der Versprengung ihrer Keime muss existieren und ist der Ausdruck der **Spezifität des Zellalters** — eine direkte Konsequenz des biogenetischen Grundgesetzes, wornach die ontogenetische Entwicklung eine Recapitulation der phylogenetischen Entwicklung ist. Nur die Existenz der Spezifität des Zellalters erklärt die Vielgestaltigkeit der Tumoren und besonders der Carcinome. Hiemit wurde die Annahme gemacht und ausgesprochen, dass alle Tu-

moren, auch die Carcinome, aus versprengten Keimen sich entwickeln und die Richtigkeit dieser Annahme auf indirektem Wege dadurch wahrscheinlich zu machen gesucht, dass 1. erörtert wurde, dass die Entwicklung von Tumoren auch von Carcinomen, aus versprengten Keimen in vielen Fällen tatsächlich beobachtet wurde; dass 2. nichts im Wege steht, diese Genese zu verallgemeinern, da sie doch wahrscheinlicher ist, als die verschiedenen andern komplizierten und noch mehr unsichern Erklärungsversuche, die alle die Spezifität der Zelle ignorieren und meistens zur Voraussetzung haben, dass ein altes Individuum plötzlich wieder jung werden kann; auch von der Ribbert'schen Erklärungsweise wurde 3. gezeigt, dass sie zum Glück auf einer falschen Voraussetzung basiert, dass eine normale, hochdifferenzierte, funktionierende Zelle wieder embryonal werden und unbegrenzt, atypisch wuchern kann, — zum Glück; sonst müsste ja fast die ganze Welt an Carcinom sterben! Ferner wurde 4. erörtert der innige logische Zusammenhang zwischen dem aus mikroskopischen Beobachtungen deduzierten Ribbert'schen Wachstumsmodus der Geschwülste und der Entstehung derselben aus embryonal-versprengten Keimen. Schliesslich wurde 5. auf die Bedeutung dieser einheitlichen Auffassung der Geschwulstgenese hingewiesen, indem sie die Entstehung der Geschwülste als eine Vererbungsfrage in das Kapitel der allgemeinen Pathogenese, die auf Beobachtung des Lebens angewiesen ist, verlegt.

Bevor ich diese Arbeit schliesse, möchte ich allen, die mir direkt oder indirekt bei der Entstehung derselben irgend einen Dienst erwiesen haben, bestens danken

Besondern Dank bin ich aber Herrn Dr. Pawlitzki, Assistenten am pathologischen Institut schuldig, durch dessen freundliches Entgegenkommen mir möglich wurde, meine etwas knapp bemessene Zeit, die ich als praktizierender Arzt im path. Inst. zubringen konnte, besser auszunutzen.

Nicht nur aus Pflichtgefühl, sondern einem innigst gefühlten Bedürfnisse nachkommend, erlaube ich mir, dem leider von uns scheidenden Herrn Professor Paul Ernst meinen tiefgefühlten Dank auszusprechen nicht nur für die Ueberlassung des Untersuchungsobjektes und zur Verfügungstellung seiner Privatbibliothek und Sammlung mikroskopischer Präparate, sondern für die Unterstützung bei der mikroskopischen Untersuchung und Gewährung von Unterredungen über mich interessierende onkologische Fragen, wodurch mein Interesse geweckt, die Arbeit gefördert und die Auffassung geklärt wurde.



TYP. GECKINGER, DÜSSELDORF

